

PCT/JP2004/013298

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

14. 9. 2004

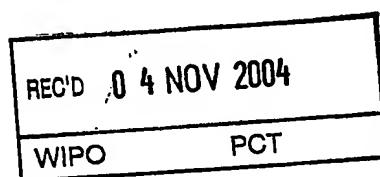
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2003年 9月22日
Date of Application:

出願番号 特願2003-330736
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-330736]

出願人 平田機工株式会社
Applicant(s): 株式会社 エフェクター細胞研究所

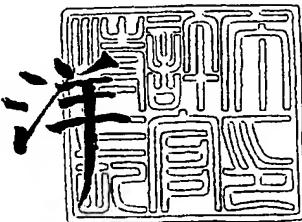


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年10月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

八月



NOT AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3095478

【書類名】 特許願
【整理番号】 PH052
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12M 1/34
C12M 1/02
C12M 1/26
C12N 5/06
G01N 33/48

【発明者】
【住所又は居所】 東京都品川区戸越3丁目9番20号
平田機工株式会社内
【氏名】 野口 幸一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都品川区戸越3丁目9番20号
平田機工株式会社内
【氏名】 松村 和幸

【発明者】
【住所又は居所】 東京都品川区戸越3丁目9番20号
平田機工株式会社内
【氏名】 光永 武史

【発明者】
【住所又は居所】 東京都目黒区駒場4丁目2番3号211
【氏名】 金ヶ崎 士朗

【特許出願人】
【識別番号】 391032358
【氏名又は名称】 平田機工株式会社
【代表者】 平田 耕也

【代理人】
【識別番号】 100108545
【弁理士】
【氏名又は名称】 井上 元廣

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 096542
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

細胞の走化性を検出したり、走化性細胞を分離したりするための装置に用いられ、底部中央に細胞の動きを観察するための窓が設けられた皿状の底支持体と、前記底支持体の底面上に載置されるガラス基板と、

底部中央に開口部が形成され、前記底支持体に装着されて、前記ガラス基板を上方から圧し、これを前記底支持体の底面上に固定する皿状の中間支持体と、

細胞浮遊液および走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されるとともに、前記ガラス基板の中央部の表面上に定置されて、前記ガラス基板との間に少なくとも一対のウエルと、これらのウエルを連通する流路とを形成する凹凸形状が、前記ガラス基板との対向面に形成されている基板と、

前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体の底部中央に形成された前記開口部に嵌め込まれ、前記基板を上方から圧するパッキン部材と、

底部中央に前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体が装着される底支持体に装着され、前記基板を前記パッキン部材を介して上方から圧して、これを前記ガラス基板上に固定する皿状のカバーブロック体と、

前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を所定の温度に管理する溶液温度調整装置とを備え、

前記一対のウエルのうちの一方のウエルには、前記細胞浮遊液が、前記カバーブロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの1つの通孔を連ねて供給もしくは採取され、他方のウエルには、前記走化性因子含有溶液が、前記カバーブロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの他の1つの通孔を連ねて供給もしくは採取されて、これらの溶液もしくはこれらの溶液を含む混合液の温度を所定の温度に保持しつつ、前記一方のウエルから前記他方のウエルに前記流路を通って細胞が移動する状態およびその数が、前記底支持体に設けられた前記窓を通して観察、計測できるようにされて成る細胞観察チャンバー内の前記溶液温度調整装置が、

前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整する第1の温度調整器と、

前記細胞観察チャンバーを外部から加熱して、これにより、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整する第2の温度調整器と

を備えていることを特徴とする細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置。

【請求項 2】

前記第1の温度調整器は、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を測定する温度センサーを備え、

前記温度センサーは、前記細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されて、その温度測定部が、前記細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室の溶液中に浸漬されており、

前記液溜め室は、その中の溶液が、前記加熱部による間接的な加熱を前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液と等しく受けることができる、隔離された位置に設けられている

ことを特徴とする請求項1に記載の細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置。

【請求項 3】

前記第2の温度調整器は、前記加熱部の過熱防止機能を備えていることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置。

【請求項 4】

細胞の走化性を検出したり、走化性細胞を分離するための装置に用いられ、底部中央に細胞の動きを観察するための窓が設けられた皿状の底支持体と、

前記底支持体の底面上に載置されるガラス基板と、
底部中央に開口部が形成され、前記底支持体に装着されて、前記ガラス基板を上方から
圧し、これを前記底支持体の底面上に固定する皿状の中間支持体と、

細胞浮遊液および走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されるとともに、前記ガラス基板の中央部の表面上に定置されて、前記ガラス基板との間に少なくとも一対のウエルと、これらのウエルを連通する流路とを形成する凹凸形状が、前記ガラス基板との対向面に形成されている基板と、

前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体の底部中央に形成された前記開口部に嵌め込まれ、前記基板を上方から圧するパッキン部材と、

底部中央に前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体に装着され、前記基板を前記パッキン部材を介して上方から圧して、これを前記ガラス基板上に固定する皿状のカバープロック体と、

前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を所定温度に管理する溶液温度調整装置とを備え、

前記一対のウエルのうちの一方のウエルには、前記細胞浮遊液が、前記カバープロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの1つの通孔を連ねて供給もしくは採取され、他方のウエルには、前記走化性因子含有溶液が、前記カバープロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの他の1つの通孔を連ねて供給もしくは採取されて、これらの溶液もしくはこれらの溶液を含む混合液の温度を所定の温度に保持しつつ、前記一方のウエルから前記他方のウエルに前記流路を通って細胞が移動する状態およびその数が、前記底支持体に設けられた前記窓を通して観察、計測できるようにされて成る細胞観察チャンバー内の前記溶液温度調整装置が、

前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を測定する温度センサーを備え、

前記温度センサーは、前記細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されて、その温度測定部が、前記細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室内の溶液中に浸漬されており、

前記液溜め室は、その中の溶液が、前記加熱部による間接的な加熱を前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液と等しく受けることができる、隔離された位置に設けられている

ことを特徴とする細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置

【技術分野】

[0001]

本願の発明は、細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置に関し、特に細胞が自力で一定の方向に移動するか否かの判定、細胞が自力で一定の方向に移動する状態の観察、自力で一定の方向に移動した細胞の数の計測および自力で一定の方向に移動する細胞の分離等のために使用される装置、すなわち、細胞走化性検出・走化性細胞分離装置において、細胞観察チャンバー内の溶液の温度を所定の温度に管理して、それらの作業の精度を向上させた細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置に関する。

【背景技術】

〔0002〕

従来、細胞走化性検出・走化性細胞分離装置としては、種々のものが提案され、市販されているが、特に走化性因子による細胞の走化性または走化性因子阻害剤による細胞の走化性阻害を検出するに当たり、少量の細胞試料を用いて、細胞の自力に基づく動きを正確に観察し得るようにした装置として、特開2002-159287号公報に記載されたものがある。このものにおいては、また、細胞の走化性を利用して、細胞を分離することも可能である。

[0003]

上記公報に記載された細胞走化性検出・走化性細胞分離装置において、細胞観察チャンバーは、次のように構成されている。

バーは、次のように構成されている。
 図16に図示されるように、その細胞観察チャンバー00は、底部中央に細胞の動きを観察する窓01cを備えた円形の浅い皿状の底支持体01と、底支持体01の底部01a上に載置されるガラス基板08と、底支持体01に装着されて、後述するカバー04の底に支持体01へのねじ結合により、ガラス基板08を上方から圧し、これを底部01a上に固定する皿状の中間支持体02と、中間支持体02の底部中央に形成された矩形状の開口部02cに嵌め込まれて、ガラス基板08上に定置される基板07およびパッキン部材010と、中間支持体02の中央凹部に嵌め込まれて、基板07をパッキン部材010を介して圧し、図示されない押しねじによりこれをガラス基板08上に固定するブロック体09と、底支持体01にねじ結合により装着されて、ブロック体09を上部から圧し、これを中間支持体02内に固定するカバー04とから成っている。基板07は、シリコン単結晶素材から製作されている。

[0004]

底支持体01と中間支持体02との結合は、底支持体01の胴体部内周面に形成された雌ねじ01dに、中間支持体02の胴体部外周面に形成された雄ねじ02dがねじ込まれることによって、さらに、底支持体01とカバー04とのねじ結合によってなされる。ことによって、底支持体01とカバー04とのねじ結合は、カバー04の袖部内周面に形成された雌ねじ04aに、底支持体01の外周面に形成された雄ねじ01eがねじ込まれることによつてなされる。中間支持体02は、そのフランジ部02bの下面に形成されたガイドピン受孔02fに底支持体01の胴体部上面に立設された図示されないガイドピンが挿通されることによって、底支持体01上に位置決めされる。また、ブロック体09は、その底面に形成されたガイドピン受孔09aに中間支持体02の底面に立設されたガイドピン013が挿通されることによって、中間支持体02内に位置決めされる。

[0 0 0 5]

そして、これらの部品が一体に組み立てられて、使用される状態においては、基板07とガラス基板08との間に、少なくとも一対のウエルと、これらのウエルを連通する流路とが形成される。これらのウエルのうちの一方のウエルには、細胞浮遊液が入れられ、他の方のウエルには、走化性因子含有溶液が入れられて、細胞が、走化性因子に反応して、一方のウエルから他方のウエルに流路を通って移動する。その状態の観察や移動する細胞の数の計測が、窓01cを通して顕微鏡観察により行なわれる。

【0006】

基板07とガラス基板08との間に形成される一方のウエルへの細胞浮遊液の注入、他方のウエルへの走化性因子含有溶液の注入は、マイクロピペットを用いて、ブロック体09、パッキン部材010、基板07にそれぞれ形成された専用の通孔を連ねて行なわれる。底支持体01、中間支持体02、カバー04を組み立てた後、底支持体01に充填された各溶液が漏れないように、中間支持体02とガラス基板08との間には、Oリング01が介装されている。他方、パッキン部材010も、基板07とブロック体09との間に1が介装されている。あって、両ウエルとそれらの間を結ぶ流路から溶液が漏れないようにするために役立つ。

【0007】

ところで、一方のウエルから他方のウエルに流路を通って移動する細胞の状態の観察や、移動する細胞の数の計測を正確に行なうのには、これらの領域を満たしている細胞浮遊液や走化性因子含有溶液もしくはそれらを含む混合液の温度を、細胞の活動に適した温度に管理する必要がある。また、細胞の温度変化による反応等をより正確に計測、分析したいときにも、溶液の温度管理は必要である。そのために、この装置においては、細胞観察用の温度調整装置が用いられている。

【0008】

従来の細胞観察チャンバーは、前記のように構成されており、その細胞観察チャンバー00内のウエルや、ウエルとウエルとを連通する流路内を満たす溶液の加熱は、細胞観察チャンバー00の外部から、例えば、底支持体01の壁を通して間接的に行なわれており、温度センサーも外部に取り付けられているので、溶液の温度を所望の一定の温度に保持するのが容易でなく、溶液の温度管理の精度が十分とは言い難かった。

【特許文献1】特開2002-159287号公報

【特許文献1】特開2003-088357号公報

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

本願の発明は、従来の細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置が有する前記のような問題点を解決して、細胞観察チャンバー内の溶液の温度を所望の一定の温度に保持するの検査が容易で、溶液の温度管理の精度を向上させることができ、牽いては、細胞の走行性の検査出、計測、走行性細胞の分離等の作業の精度を高めることができる、細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】**【0010】**

本願の発明は、前記のような課題を解決した細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置に係り、

その請求項1に記載された発明は、細胞の走化性を検出したり、走化性細胞を分離したりするための装置に用いられ、底部中央に細胞の動きを観察するための窓が設けられた皿状の底支持体と、前記底支持体の底面上に載置されるガラス基板と、底部中央に開口部が形成され、前記底支持体に装着されて、前記ガラス基板を上方から圧し、これを前記底支持体の底面上に固定する皿状の中間支持体と、細胞浮遊液および走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されるとともに、前記ガラス基板の中央部の表面上に定置されて、前記ガラス基板との間に少なくとも一対のウエルと、これらのウエルを連通する流路とを形成する凹凸形状が、前記ガラス基板との対向面に形成されている基板と、前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体の底部中央に形成された前記開口部に嵌め込まれ、前記基板を上方から圧するパッキン部材と、底部中央に前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体が装着される底支持体に

装着され、前記基板を前記パッキン部材を介して上方から圧して、これを前記ガラス基板上に固定する皿状のカバープロック体と、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を所定の温度に管理する溶液温度調整装置とを備え、前記一対のウエルのうちの一方のウエルには、前記細胞浮遊液が、前記カバープロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの1つの通孔を連ねて供給もしくは採取され、他方のウエルには、前記走化性因子含有溶液が、前記カバープロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの他の1つの通孔を連ねて供給もしくは採取されて、これらの溶液もしくはこれらの溶液を含む混合液の温度を所定の温度に保持しつつ、前記一方のウエルから前記他方のウエルに前記流路を通って細胞が移動する状態およびその数が、前記底支持体に設けられた前記窓を通して観察、計測できるようにされて成る細胞観察チャンバー内の前記溶液温度調整装置が、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整する第1の温度調整器と、前記細胞観察チャンバーを外部から加熱して、これにより、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整する第2の温度調整器とを備えていることを特徴とする細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置である。

【0011】

請求項1に記載された発明は、前記のように構成されており、その細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置は、第1の温度調整器と第2の温度調整器とを備え、第1の温度調整器は、一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整し、第2の温度調整器は、細胞観察チャンバーを外部から加熱して、これにより、一対のウエルと流路とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整するので、第2の温度調整器により所定の予熱温度に調整された加熱部に細胞観察チャンバーを載置し、次いで、第1の温度調整器により、細胞観察チャンバー内の一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定しつつ、これを所定の温度に調整し、保持することができ、この結果、細胞観察チャンバー内の溶液の温度を所望の一定の温度にするのに要する時間を短縮して、その温度管理の精度を格段に向上させることができる。

【0012】

また、請求項2に記載されるように請求項1に記載の細胞観察チャンバーを構成することにより、第1の温度調整器は、一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定する温度センサーを備え、該温度センサーは、細胞観察チャンバーに着脱自在に装着され、その温度測定部が、細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室内の溶液中に浸漬されており、該液溜め室は、その中の溶液が、加熱部による間接的な加熱を一対のウエルと流路とを満たしている溶液と等しく受けることができる、隔離された位置に設けられているようにされる。

【0013】

これにより、液溜め室内の溶液は、一対のウエルと流路とを満たしている溶液と同じように昇温するので、第1の温度調整器が備える温度センサーの温度測定部は、一対のウエルや流路内に満たされた細胞を含む溶液を汚染することなくして、その溶液の温度を正確に測定することができる。また、温度センサーは、細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されるので、その取付け・取外しは簡単であり、細胞観察チャンバーの組立・分解に際して、それを取り外すことにより、邪魔になることもなく、組立・分解作業を円滑に行なうことができる。

【0014】

さらに、請求項3に記載されるように請求項1または請求項2に記載の細胞観察チャンバーを構成することにより、第2の温度調整器は、加熱部の過熱防止機能を備えているようになる。

【0015】

この結果、細胞の死滅や走化性因子含有溶液等試料溶液の機能の損傷を防ぐことができ

るとともに、細胞観察チャンバーの過熱による損傷を防ぐことができる。また、加熱部と細胞観察チャンバーとの間に接触不良があったとしても、確実に、加熱部の過熱を防ぐことができる。

[0016]

【0016】 また、その請求項4に記載された発明は、細胞の走化性を検出したり、走化性細胞を分離するための装置に用いられ、底部中央に細胞の動きを観察するための窓が設けられた皿状の底支持体と、前記底支持体の底面上に載置されるガラス基板と、底部中央に開口部が形成され、前記底支持体に装着されて、前記ガラス基板を上方から圧し、これを前記底支持体の底面上に固定する皿状の中間支持体と、細胞浮遊液および走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されるとともに、前記ガラス基板の中央部の表面上に定位置されて、前記ガラス基板との間に少なくとも一対のウエルと、これらのウエルを連通する流路とを形成する凹凸形状が、前記ガラス基板との対向面に形成されている基板と、前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されて記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を上方に嵌め込まれ、前記基板を上方で、前記中間支持体の底部中央に形成された前記開口部にから圧するパッキン部材と、底部中央に前記細胞浮遊液および前記走化性因子含有溶液を通す通孔が上下方向に複数貫通形成されていて、前記中間支持体に装着され、前記基板を前記パッキン部材を介して上方から圧して、これを前記ガラス基板上に固定する皿状のカバーブロック体と、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を所定温度に管理する溶液温度調整装置とを備え、前記一対のウエルのうちの一方のウエルには、前記細胞浮遊液が、前記カバーブロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの1つの通孔を連ねて供給もしくは採取され、他方のウエルには、前記走化性因子含有溶液が、前記カバーブロック体、前記パッキン部材および前記基板にそれぞれ形成された複数の通孔のうちの他の1つの通孔を連ねて供給もしくは採取されて、これらの溶液もしくはこれらの溶液を含む混合液の温度を所定の温度に保持しつつ、前記一方のウエルから前記他方のウエルに前記流路を通じて細胞が移動する状態および、前記一対のウエルから前記他方のウエルに前記流路を通して観察、計測できるようにされて成るその数が、前記底支持体に設けられた前記窓を通して観察、計測できるようになって成る細胞観察チャンバー内の前記溶液温度調整装置が、前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液の温度を測定する温度センサーを備え、前記温度センサーは、前記細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されて、その温度測定部が、前記細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室内の溶液中に浸漬されており、前記液溜め室は、その中の溶液が、前記加熱部による間接的な加熱を前記一対のウエルと前記流路とを満たしている溶液と等しく受けることができる、隔離された位置に設けられていることを特徴とする細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置である。

[0017]

請求項4に記載された発明は、前記のように構成されており、その細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置は、一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定する温度センサーを備え、該温度センサーは、細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されて、その温度測定部が、細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室内の溶液中に浸漬されており、該液溜め室は、その中の溶液が、加熱部による間接的な加熱を一対のウエルと流路とり、隔離された位置に設けられているのでを満たしている溶液と等しく受けることができる、液溜め室内の溶液は、一対のウエルと流路とを満たしている溶液と同じように昇温する、液溜め室内の溶液は、一対のウエルや流路内に満たされた細胞を含む溶液を汚染することなくして、その溶液の温度を正確に測定することができる。また、温度センサーは、細胞観察チャンバーに着脱自在に装着されるので、その取付け・取外しは簡単であり、細胞観察チャンバーの組立・分解に際して、それを取り外すことにより、邪魔になることもなく、組立・分解作業を円滑に行なうことができる。

【発明の効果】

[0018]

以上に説明したとおり、本願の発明によれば、細胞観察チャンバー内の溶液の温度を所

望の一定の温度にするのに要する時間を短縮して、その溶液の温度管理の精度を格段に向上させることができる。また、第1の温度調整器が備える温度センサーの温度測定部は、一対のウエルや流路内に満たされた細胞を含む溶液を汚染することなく、その溶液の温度を正確に測定することができる。また、加熱部の過熱を防ぐことができ、加熱部の過熱による細胞の死滅、試料溶液（細胞浮遊液、走化性因子含有溶液等）の機能の損傷、細胞観察チャンバーの損傷等を確実に防ぐことができる。さらに、温度センサーの取付け・取外しは簡単であり、細胞観察チャンバーの組立・分解に際して、それを取り外すにより、邪魔になることもなく、組立・分解作業を円滑に行なうことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

細胞観察チャンバー内の溶液の温度管理のために、第1の温度調整器と第2の温度調整器とを用い、第1の温度調整器は、細胞観察チャンバー内の一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整するための温度調整器とし、第2の温度調整器は、細胞観察チャンバーを外部から加熱して、これにより、一対のウエルと流路とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整するための温度調整器とする。そして、一対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を正確に所定の温度に保持しつつ、一方のウエルから他方のウエルに流路を通じて細胞が移動する状態およびその数を観察、計測できるようにする。

【0020】

また、第1の温度調整器が備える温度センサーの温度測定部は、細胞観察チャンバーに着脱自在に装着し、細胞観察チャンバー内に形成された液溜め室内の溶液中に浸漬させて、この液溜め室の溶液の温度を測定させる。この液溜め室は、その中の溶液が、加熱部による間接的な加熱を一対のウエルと流路とを満たしている溶液と等しく受けることができる、隔離された位置に設ける。さらに、第2の温度調整器には、加熱部の過熱防止機能を備えさせる。

【実施例】

【0021】

次に、本願の発明の一実施例について説明する。

先ず、本願の発明が適用される細胞走化性検出・走化性細胞分離装置の作動原理について説明する。この細胞走化性検出・走化性細胞分離装置は、複数のウエルが流路を挟んで結合し、互いに連通しており、それぞれのウエルには、試料を注入もしくは採取するための管および試料の注入もしくは採取によるウエル内の昇圧もしくは減圧を回避するための管の2本の管が設けられている。この管は、ブロックに形成された通孔により形成されてもよい。ここで、流路とは、2つのウエルを連通させている部分であり、一方のウエルから他方のウエルに細胞が移動するときに、細胞が通過する通路である。この装置に細胞浮遊液を入れたとき、細胞は、他方のウエルに入れられた検体溶液が走化性因子を含むもの（走化性因子含有溶液）である場合には、ウエル2Bに向かって移動しようとし、流路1を通過する。

【0022】

図に基づいて、その原理を説明すると、図1および図2において、1は流路、2は細胞浮遊液や検体溶液等の試料を収納するウエルであり、一対のウエル2A、2Bから成る。これらの試料は、マイクロピペット等により、ブロック体9に形成された通孔3を通じてウエル2に供給され、また、ウエル2から採取される。ウエル2の一方のウエル2Aに細胞浮遊液を入れたとき、細胞は、他方のウエル2Bに入れられた検体溶液が走化性因子を含むもの（走化性因子含有溶液）である場合には、ウエル2Bに向かって移動しようとし、流路1を通過する。

【0023】

試料の1つである細胞浮遊液を、マイクロピペット等により、通孔3を通じてウエル2Aに供給する際、注入する液圧により、細胞が流路1を通過して反対側のウエル2Bに移動してしまうことが生じる。この事態が生ずると、細胞の移動が検体の有する走化性因子

によるのか否かの判定に混乱を与える要因になるとともに、細胞の分離を目的とする場合には、所望の細胞に他の細胞が混入してしまうことになり、目的が達せられることになる。この問題点を解決するために、この装置においては、通孔3に加わる注入圧を通孔4の方に逃がし、流路1に向かって細胞が強制的に流されることを防止している。

【0024】

同様に、検体溶液を、マイクロピペット等により、通孔3を通じてウエル2Bに供給する際にも、注入する液圧により、検体溶液が流路1を通過して反対側のウエル2Aに入り、細胞浮遊液と混合する事態が生じ、細胞がその走化性により流路1を通過する現象が混乱ないし阻害される。このような事態の発生を防止するために、検体を収納するウエル2Bにおいても、通孔4を設けるようにしている。

【0025】

このようにして、試料を注入する通孔3に連通する通孔4を設けることにより、水平方向への液圧の影響を最小にすることができる、検体溶液が走化性を有するか否かの判定をより正確に行なうことができる。通孔4による圧力差の緩和作用は、ウエルから細胞などの試料を採取する際の減圧を緩和する上でも有効であり、試料の採取を容易にする。

【0026】

本装置において、ウエル2に試料を注入する場合を、図1により説明すると、予め各ウエル2A、2Bおよび流路1を細胞等張液で満たしておき、ウエル2Aの通孔3から細胞浮遊液を、ウエル2Bの通孔3から走化性因子含有溶液を、それぞれ略等量ずつ注入する。このようにすることにより、試料注入時の昇圧は、通孔4により緩和される。

【0027】

流路1は、図3ないし図5に図示されるように、ウエル2Aからウエル2Bに、もしくはその逆に向かう方向と直交する方向に走る障壁6に、ウエル2Aからウエル2Bに、もしくはその逆に向かう方向に沿わせて形成された1本ないし複数本、例えば、約100本の溝5により構成されている。これらの溝5は、細胞の径もしくはその変形能に合わせた幅に形成される。このような溝5を設けることによって、細胞を個々のレベルで観察することが可能になり、また、細胞を所望の種類毎に分離することが可能になる。

なお、図1ないし図3における符号7aは、ウエル2Aとウエル2Bとの間に形成される土手を示し、図3および図4における符号7bは、土手7aに形成されるテラスを示している。テラス7bは、障壁6を囲む平坦部である。

【0028】

細胞が流路1を移動する状態の観察、流路1を通過中もしくは通過後の細胞数の計測は、図3に図示されるように、流路1に検知装置、例えば、顕微鏡70をセットすることによって行なわれる。また、顕微鏡とビデオカメラあるいはCCDカメラとを組み合わせることにより、自動的に細胞が移動する経過を記録することができる。

【0029】

以上に説明したような、通孔3、4をそれぞれ備えたウエル2A、2Bが流路1を介して連通されて成る装置を1ユニットとして、複数のユニットを集積させることにより、他種類の検体または他種類の細胞を対象として、同時に細胞の移動（走化性）の検出や走化性細胞の分離を行なうことができる装置を構成することができる。このような装置は、全体的に小型化されており、試料の処理を微量で行なうことができる。また、液体の注入・採取量のプログラム制御により、処理を自動化して行なうことが容易である。

【0030】

以上に説明したような、通孔3、4をそれぞれ備えたウエル2A、2Bが流路1を介して連通されて成るユニットは、実際には、次のようにして製作される。
ウエル2A、2B、流路1の内部形状は、シリコン単結晶素材から成る基板7の表面上に、既知の集積回路の製作技術を応用することによって形成することができる。このように、その表面上にウエル2A、2B、流路1の内部形状を写した凹凸形状が刻設されにして、その表面上にウエル2A、2B、流路1が形成される。

【0031】

基板7には、また、ウエル2A、ウエル2Bのそれぞれに対応させて、細胞浮遊液もしくは走化性因子含有溶液を通す通孔3'が上下方向に貫通形成されているとともに、それらの溶液をウエル2A、ウエル2Bに注入もしくはそこから採取するに際して生ずる昇圧、降圧を緩和させるための通孔4'が、通孔3'と対にされて、上下方向に貫通形成されている。これら一対の通孔3'、4'は、ウエル2Aもしくはウエル2Bを介して連通しているとともに、ブロック体9に上下方向に貫通形成された通孔3、4にそれぞれ連通している。なお、基板7とブロック体9との間には、実際には、パッキンが介在させられて、それらの間の液封がなされるようになっている。

【0032】

次に、前記したような、通孔3、4をそれぞれ備えたウエル2A、2Bが流路1を介して連通されて成るユニットが複数組み込まれて成る本実施例の細胞観察チェンバーについて、詳細に説明する。

先ず、本実施例の細胞観察チェンバーが適用される細胞走化性検出・走化性細胞分離装置の全体構造のあらましについて説明する。

【0033】

図6に図示されるように、本実施例の細胞観察チェンバー30が適用される細胞走化性検出・走化性細胞分離装置10は、比較的高さの低い直方体形状のケーシング20の上面からその一部が露出するようにして、細胞観察チェンバー30が収納されている。また、そのケーシング20の上面には、ノート型パソコン50が設置されており、このノート型パソコン50の作動により、細胞浮遊液等含有溶液の温度制御部に対する指令、同温度データや細胞観察データの解析、記録、モニター表示等が行なわれる。このモニター表示には、細胞の実際の動きの映像表示も含まれる。

【0034】

ケーシング20の上面には、他に水準器21が取り付けられており、装置10の水平を常時監視することができる。また、ケーシング20の前側面には、図6において右下方から左上方に向かって順に、顕微鏡による細胞観察画像の明るさ（ライトの強弱）調整つまり22、顕微鏡の位置調整つまり23、焦点調整レバー24等が取り付けられている。図み22、顕微鏡の光学系光軸は、ケーシング20内において水平に配置されているので示されない顕微鏡の光学系光軸は、ケーシング20内において水平に配置されているので、ケーシング20、牽いては装置10の全高を低くすることができ、机上に置かれた本装置10に対して、座位にて細胞走化性の検出、走化性細胞の分離、計数等の作業を行なうことができ、操作性が大きく改善される。

【0035】

細胞観察チェンバー30は、次のようにして構成されている。

図7は、本細胞観察チェンバー30の全体斜視図、図8は、同平面図、図9は、同前側面図、図10は、同右側面図、図11は、同X-I-XI線矢視断面図、図12は、同X-I-XI線矢視断面図、図13は、同一部分解斜視図、図14は、さらに分解を進めた同一部分解斜視図である。

【0036】

図7～図10、図13および図14に図示されるように、本細胞観察チェンバー30は、その外観および後述するカム操作レバー36、37の簡単な回動操作によるその一部分から、次のようにして構成されていることが理解されるであろう。すなわち、最下段に配置される円形皿状の底支持体31の上には、同じく円形皿状の中間支持体32が装着され、中間支持体32の上には、同じく円形皿状で、底部33aが比較的厚く、外周フランジ部33bが比較的幅広のカバープロック体33が装着され、カバープロック体33の上には、該カバープロック体33の中央凹部33cを跨ぎ、その中央膨大部34aを該中央凹部33cに沈めるようにして、ガイドブロック体34が装着され、カバープロック体33の上面には、温度センサー35の台座部分35aが着座させられている。

【0037】

そして、カバープロック体33は、カム操作レバー36を回動することにより、中間支

持体32に上方から圧接され、これにより、中間支持体32が、底支持体31に上方から圧接されて、最終的には、カバープロック体33が、底支持体31に装着される。また、中間支持体32は、カム操作レバー37を回動することにより、底支持体31に上方から圧接されて、これに装着される。なお、実際の装着の順序は、中間支持体32が底支持体31に装着されてから、カバープロック体33が底支持体31に装着されることになる。分解の場合には、この逆の順序になる。カバープロック体33は、従来の細胞観察チャンバー00(図16参照)におけるプロック体09とカバー04とが合体されたものに相当している。

【0038】

カム操作レバー36、37は、いずれも平面視コの字状をなしており、それらの両脚部の端部36a、37aは、円形皿状の底支持体31の胴体部31bの外周面上であって、その軸心に関して対称の位置に植設された一対の支持軸38の回りに回動自在に支持されている。また、それらの両脚部の端部36a、37aは、正面視矩形状に膨大化されている。それらの内面には、カム操作レバー36については、カム溝36bが、カム操作レバー37については、カム溝37bが、それぞれ湾曲状に形成されている(図13、図14参照)。

【0039】

円形皿状のカバープロック体33の外周フランジ部33bの外周面上であって、その軸心に関して対称の位置には、ピン40が植設されている(図14、図11参照)。このピン40は、カム操作レバー36のカム溝36bに嵌まり込んで、カム操作レバー36が回動操作されるとき、カム溝36b内を滑動する。これにより、カバープロック体33は、その外周フランジ部33bの下面が中間支持体32の外周フランジ部32bの上面に上方から接近して、これに当接し、底支持体31に装着される。また、カム操作レバー36を逆に回動操作することにより、カバープロック体33は、底支持体31から取り外される。カバープロック体33の外周フランジ部33bと中間支持体32の外周フランジ部32bとの間には、カバープロック体33が中間支持体32に装着されたとき、これらの間に形成される内部空間から媒質が漏洩するのを防止するために、Oリング42が介装されている。

【0040】

同様に、円形皿状の中間支持体32の外周フランジ部32bの外周面上であって、その軸心に関して対称の位置には、ピン41が植設されている(図11参照)。このピン41は、カム操作レバー37のカム溝37bに嵌まり込んで、カム操作レバー37が回動操作されるとき、カム溝37b内を滑動する。これにより、中間支持体32は、その外周フランジ部32bの下面が底支持体31の胴体部31bの上面に上方から接近して、これに当接し、底支持体31に堅固に装着される。また、カム操作レバー37を逆に回動操作することにより、中間支持体32は、底支持体31から取り外される。

【0041】

ガイドブロック体34の中央膨大部34aには、上下方向に貫通し、ガイドブロック体34の長さ方向に一列に整列させられて、細い6個の通孔34cが形成されている。これらの通孔34cは、作業者が細胞浮遊液や検体溶液等の試料を含んだマイクロピペット(図示されず)の針先をチャンバー30内に挿入し、また、そこから抜き出すときに、マイクロピペットの針先をガイドするとともに、マイクロピペットから吐出されたそれらの溶液を後述するウェル(このウェルは、前記した、一対のウェル2A、2B(図1)のうちのいずれかのウェルと同じものである。)に導くのに役立つ。6個の通孔34cの整列位置は、ガイドブロック体34を平面視幅方向に二分する中心線aから片方にわずかに変位させられている(図8参照)。

【0042】

ガイドブロック体34は、その中央膨大部34aを挟んだ両側のアーム部34b、34bとカバープロック体33のフランジ部33bとの間にピン39が通されることにより、位置決めされて、フランジ部33b上に着脱自在に装着されている。したがって、ガイド

ブロック体34は、これをカバーブロック体33から取り外し、両側のアーム部34b、34bの位置が入れ替わるように180度回転させて、反転前と同様にピン39により位置決めすることにより、カバーブロック体33のフランジ部33b上に再び着脱自在に装着することができる。このとき、6個の通孔34cの整列位置は、反転前の整列位置と中心線aに関して対称の位置にある。

【0043】

カバーブロック体33と中間支持体32との間の円周方向の相対的な位置決めを行なうために、一対の位置決め用ピン46a、46bが、カバーブロック体33と中間支持体32とに跨がるようにして、それぞれに形成された孔内に通されている。同様に、中間支持体32と底支持体31との間の円周方向の相対的な位置決めを行なうために、一対の位置決め用ピン47a、47bが、中間支持体32と底支持体31とに跨がるようにして、それぞれに形成された孔内に通されている。ピン46aとピン46b、ピン47aとピン47bは、それぞれ異なる径を持ち、組立時の組み間違いを未然に防止する機能を果している。

【0044】

次に、本細胞観察チャンバー30の内部構造について、詳細に説明する。

底支持体31は、その底部31aの中央に、細胞の動きを観察する窓31cが設けられている。また、その底面上には、透明なガラス基板8が載置されている。このガラス基板8は、中間支持体32が底支持体31に装着されたとき、中間支持体32の底部32aにより底部31aに強く押し付けられて、そこに固定される。底部32aとガラス基板8との間には、それらの外周側に、Oリング43が介装されており、これにより、それらの間に形成される内部空間から媒質が漏洩するのを防止するようになっている。

【0045】

ガラス基板8の中央部の表面上には、基板7が載置されている。これらガラス基板8、基板7は、前記した、図1におけるガラス基板08、基板07と同じ構造の同じものである。したがって、基板7のガラス基板8と対向する側の表面上には、一対のウエル2A、2Bと、これらを連通させる流路1の内部形状を写した凹凸形状が6ユニット分、刻設されており、これがガラス基板8と対面させられて、重ね合わされた状態においては、それら両基板7、8間に6ユニット分のウエル2A、2B、流路1の組合せ構造が形成される。

【0046】

基板7には、また、前記のとおり、ウエル2A、ウエル2Bのそれぞれに対応させて、細胞浮遊液もしくは走化性因子含有溶液を通す通孔3'が上下方向に貫通形成されているとともに、それらの溶液をウエル2A、ウエル2Bに注入もしくはそこから採取するに際して生ずる昇圧、降圧を緩和させるための通孔4'が、通孔3'に対にされて、上下方向に貫通形成されている。これら一対の通孔3'、4'は、ウエル2Aもしくはウエル2Bを介して連通している。

【0047】

中間支持体32の底部32aの中央部には、開口部32cが形成されており、この開口部32cには、底部32aの厚さよりもわずかに厚いパッキン部材44が嵌め込まれ、そこから突出して、ガラス基板8上に載置された基板7を上方から圧し、これをガラス基板8に押し付けている。

基板7は、非常に薄いので、図11、図12においては、ガラス基板8とパッキン部材44とに挟まれた太い実線の線分として描かれている。基板7に形成される通孔3'、4'、ウエル2A、2B、流路1の形状は、図示されていない。

【0048】

このパッキン部材44には、基板7に貫通形成された通孔3'、4'にそれぞれ連通する通孔3-1、4-1が、通孔3'、4'の総数と同じ数だけ、上下方向に貫通形成されている。通孔3'、4'は、それらの一対がウエル2A、ウエル2Bのそれぞれに形成されているから、1ユニットについて合計4個の通孔が形成されていることになり、それが

6ユニット分集積されるから、総計24個の通孔（通孔3-1、4-1の群）が縦横に整列させられて形成されていることになる。通孔3-1は、図11において、紙面と直交する奥方および手前側にあり、図示されていない。

【0049】

なお、パッキン部材44に貫通形成される通孔3-1、4-1は、必ずしも分離して別々に形成される必要はなく、通孔3-1が通孔4-1に合体させられてもよい。このようにしても、例えば、流下する溶液と上昇しようとする気体とが混じり合ってしまうことはなく、気体は、流下する溶液中を抜けて、その上の通孔4-2を通って排気されるから、ウェル内の昇圧を緩和する機能に支障は生じない。図12には、このようにされたパッキン部材44の構造が図示されている。また、そのためには、カバープロック体33に形成される通孔3-2、4-2の下端部をわずかな長さ切除して、そこに小さな空所を形成するようにすると、昇圧・降圧緩和の機能を一層確実に保持することができる（図12中、通孔3-2、4-2直下の左右2つの小さな空白部参照）。

【0050】

カバープロック体33が底支持体31に装着されるとき、カバープロック体33の底部33aの下面は、パッキン部材44の上面に当接して、これを圧する。したがって、基板7は、結局、パッキン部材44を介してカバープロック体33により押圧されて、ガラス基板8上に固定されることになる。

【0051】

カバープロック体33の底部33aの周縁寄りの1個所には、チェンバー30内の混合液が中央凹部33cに入り出するための比較的大径の通孔33dが上下方向に貫通形成されている。また、底部33aの中央部には、パッキン部材44に貫通形成された通孔3-1、4-1に連通する通孔3-2、4-2が、通孔3-1、4-1の総数と同じ数だけ、上下方向に貫通形成されている。これら底部33aの中央部に形成された通孔群のうち、ウェル2A側に属する通孔4-2の6ユニット分、すなわち、ウェル2A側に属する整列させられた6個の通孔4-2は、図8に図示される姿勢でカバープロック体33に装着されたガイドブロック体34の6個の通孔34cに1対1で対応して、それらの中心線を共有している。

【0052】

ガイドブロック体34を図8に図示される姿勢から180度回転させて、両側のアーム部34b、34bの位置を入れ替えれば、今度は、ウェル2B側に属する整列させられた6個の通孔4-2が、ガイドブロック体34の6個の通孔34cに1対1で対応することになる。ガイドブロック体34のこのような姿勢の転換は、例えば、マイクロピペットによる細胞浮遊液のウェル2Aへの注入と、マイクロピペットによる走化性因子含有溶液のウェル2Bへの注入とが、引き続いて行なわれる場合に、採られることができる。

【0053】

以上の説明から明らかなとおり、基板7に貫通形成された通孔3'、4'、パッキン部材44に貫通形成された通孔3-1、4-1、カバープロック体33の底部33aに貫通形成された通孔3-2、4-2は、それぞれ互いに連通し合っており、このようにして連通し合う通孔4'、4-1、4-2から形成される1本の通孔集合体の6ユニット分は、図8に図示される姿勢でカバープロック体33に装着されたガイドブロック体34に形成された6個の通孔34cに1対1で対応して、それらの中心線を共有している（図11、図12参照）。なお、基板7に貫通形成された通孔3'、4'は、非常に微小であるので、図11、図12においては、図示されていない。通孔4-1、4-2から成る通孔の集合体は、図1における通孔4に相当している。

【0054】

したがって、今、ウェル2A、2B、通路1に細胞等張液が満たされ、ウェル2Bに走化性因子含有溶液が注入されているとし、ウェル2Aにマイクロピペットにより細胞浮遊液を注入しようとするとき、マイクロピペットの針の先端を使用対称となるユニットのウェル2Aに通ずる通孔34cに挿入して、これにガイドさせながら所要深さまで進入させ

、そこで細胞浮遊液を吐出すると、吐出された細胞浮遊液は、次いで、通孔4-2、4-1、4'を順次流下して、ウェル2Aに到る。このとき、ウェル2A内の圧力上昇は、通孔3'、3-1、3-2を経て外部に逃がすことができ、走化性因子含有溶液に反応する細胞の走化性に対する圧力変動の影響を最小限ににすることができる。

【0055】

ウェル2Bにマイクロピペットにより走化性因子含有溶液を注入しようとするときも、同じ要領にて行ない、マイクロピペットから吐出された走化性因子含有溶液を、今度は、ウェル2B側に属する通孔4-2、4-1、4'を順次流下させて、ウェル2Bに到らせることができる。

【0056】

ウェル2Aに供給された細胞浮遊液中の細胞は、ウェル2B内の走化性因子含有溶液に反応すると、流路1を通ってウェル2Aからウェル2Bへと移動する。その状態および数を、細胞レベルで、窓31cを通して顕微鏡により観察、計測することができる。

【0057】

このようにして、流路1を通ってウェル2Aからウェル2Bへと移動する細胞の走化性の検出、その性質を利用した細胞の分離などの作業を行なうのには、これらの領域を満たしている混合液の温度を、その細胞の活動に適した温度に管理する必要がある。また、細胞の温度変化による反応等をより正確に計測、分析したいときにも、混合液の温度管理は必要である。なお、ここで、これらの領域を満たしている混合液とは、細胞等張液と細胞浮遊液との混合液、細胞等張液と走化性因子含有溶液との混合液であり、両混合液の温度は、略等しい。

【0058】

上記の目的のために、本実施例においては、図15に図示されるように、2台の温度調節器62、63を用い、そのうちの1台目の温度調節器62は、温度センサー35を用いて混合液の温度を直接計測し、ヒータにより加熱される加熱部64を、チェンバー30をしての上にセットした状態で、温度制御して、温度管理の精度を高める。また、2台目の温度調節器63は、加熱部64を事前に加熱しておき、混合液の温度が所望の温度に調節できるまでの時間を短縮できるようにする。この温度調節器63は、また、加熱部64の過熱防止の機能をも備えている。

【0059】

温度センサー35を用いて混合液の温度を直接計測するために、温度センサー35の温度測定部35bは、図12に図示されるように、台座部分35aから下方に伸びて、混合液と同等の溶液で満たされた液溜め室45内に直接沈められている。この液溜め室45内の溶液は、加熱部64による間接的な加熱を一対のウェル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液と等しく受けて、その溶液の温度と等しい温度に昇温することができ、温度センサー35は、一対のウェル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液の温度と略等しい温度を測定することができる。液溜め室45内の溶液の液位レベルは、カバーブロック体33内の混合液の液位レベルLと略同等である。

【0060】

液溜め室45は、カバーブロック体33の胴体部の外周壁の一部が上下方向に削り取られて形成された凹部が、中間支持体32の内周壁により周囲を囲まれて形成されたものである。この液溜め室45は、ウェル2A、2B、通路1およびこれらに連通する領域から隔離されて設けられるのが望ましい。このために、液溜め室45の下方部において、液溜め室45がウェル2A、2B、通路1およびこれらに連通する領域と接続する個所にパッキン(図示されず)を介装する。このようにすることにより、1台目の温度調整器62の温度測定部35bは、一対のウェル2A、2Bや流路1内に満たされた細胞を含む溶液を汚染することなく、その溶液の温度を正確に測定することができる。

【0061】

図15に図示されるプロック線図により、チェンバー内混合液の温度制御システム60について、さらに詳細に説明すると、先ず、温度調節スイッチ66がONにされ、切り替

えスイッチ67の予熱側がONにされることにより、温度調節器63による調節下での加熱部64の予熱が開始される。この予熱は、加熱部64の温度をセンサ65により測定して、それをフィードバックしながら行なわれる。予熱温度の指定は、コンピュータ61により行なわれる。このコンピュータ61は、ノート型パソコン50に内蔵されるものである。69は、ソリッドステートリレー（SSR）である。

【0062】

加熱部64の温度が所定の予熱温度に到達し、加熱部64の上に細胞観察チャンバー30が載置されると、切り替えスイッチ67の加熱側がONになるように切り替えられ、温度調節器62による調節下での加熱部64の加熱が開始される。この加熱は、チャンバー内混合液の温度をセンサ35により測定して、それをフィードバックしながら行なわれる。加熱温度の指定は、コンピュータ61により行なわれる。加熱部64は、前記した予熱により、所定の温度にまで上昇しているので、この加熱により、チャンバー内混合液を所定の温度にまで加熱するには、短時間で行なわれる。

【0063】

チャンバー内混合液の温度が所定の温度に到達すると、温度調節器62は、その温度を維持するように加熱部64の加熱制御を行なう。何らかの原因、例えば、チャンバー30が加熱部64に接触していない、などにより、加熱部64の温度が異常（例えば、43°C）に上昇すると、温度調節器63がリレー68を作動させ、回路を遮断する。なお、温度調節器62も、チャンバー内混合液の温度が異常（例えば、38~40°C）に上昇すると、リレー68を作動させ、回路を遮断するようになっている。

【0064】

コンピュータ61は、加熱部64の温度、チャンバー内混合液の温度、センサ35、65の状態等を常時モニターし、ディスプレイに表示し、また、温度調節器62、温度調節器63に加熱温度、予熱温度の指定をそれぞれ行なう。

【0065】

なお、ここで、本実施例の細胞観察チャンバー30の実際の組立の手順について、詳細に説明しておく。

先ず、底支持体31にガラス基板8を装着する。次いで、底支持体31に中間支持体32を嵌め合わせ、カム操作レバー37を回動することにより、中間支持体32を上方からOリング43を介して底支持体31に圧接させて、これに装着する。これにより、媒質の漏洩が防止されて、これらの部品組立体に容器としての機能を持たせることができる。次いで、中間支持体32の底部32aの中央部に形成された開口部32cにガイドさせながら、基板7をガラス基板8上に載置し、底面部にパッキン部材44が装着されたカバーブロック体33を中間支持体32に嵌め合わせ、カム操作レバー36を回動することにより、カバーブロック体33は、Oリング42を介して中間支持体32に圧接される。同時に、カバーブロック体33は、Oリング42を介して中間支持体32に圧接されて、媒質の漏洩が防止され、これらの部品全体から成る組立体（細胞観察チャンバー30）にも、容器としての機能を持たせることができる。

【0066】

本実施例の細胞観察チャンバー30は、前記のように構成されているので、次のような効果を奏すことができる。

細胞観察チャンバー30内の溶液温度調整装置は、第1の温度調整器62と第2の温度調整器63とを備え、第1の温度調整器62は、一対のウエル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整し、第2の温度調整器63は、細胞観察チャンバー30を外部から加熱して、これにより、一対のウエル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部64の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整するので、第2の温度調整器63により所定の予熱温度に調整された加熱部64に細胞観察チャンバー30を載置し、次いで、第1の温度調整器62により、細胞観察チャンバー30内の一対のウエル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液の温

度を測定しつつ、これを所定の温度に調整し、保持することができ、細胞観察チャンバー30内の溶液の温度を所望の一定の温度にするのに要する時間を短縮して、その温度管理の精度を格段に向上させることができる。

【0067】

また、第1の温度調整器62が備える温度センサー35の温度測定部35bは、細胞観察チャンバー30に着脱自在に装着され、細胞観察チャンバー30内に形成された液溜め室45内の溶液中に浸漬されており、該液溜め室45は、その中の溶液が、加熱部64による間接的な加熱を一对のウエル2A、2Bと流路1とを満たしている溶液と等しく受けてその溶液の温度と等しい温度に昇温することができる、隔離された位置に設けられていて、温度測定部35bは、一对のウエル2A、2Bや流路1内に満たされた細胞を含む溶液を汚染することなく、その溶液の温度を正確に測定することができる。

【0068】

さらに、温度センサー35は、細胞観察チャンバー30に着脱自在に装着されるので、その取付け・取外しは簡単であり、細胞観察チャンバー30の組立・分解に際して、それを取り外すことにより、邪魔になることもなく、組立・分解作業を円滑に行なうことができる。

【0069】

また、第2の温度調整器63は、加熱部64の過熱防止機能を備えているので、細胞の死滅や試料溶液（細胞浮遊液、走化性因子含有溶液等）の機能の損傷を防ぐことができるとともに、細胞観察チャンバー30の過熱による損傷を防ぐことができる。また、加熱部64と細胞観察チャンバー30との間に接触不良があっても、第1の温度調整器62に過熱防止機能を備えさせていたのでは、加熱部64の過熱を防ぐことができないが、第1の温度調整器62に過熱防止機能を備えさせているので、確実に、加熱部64の過熱を防ぐことができる。

その他、前述したような種々の効果を奏することができる。

【0070】

なお、本願の発明は、以上の実施例に限定されず、その要旨を逸脱しない範囲において、種々の変形が可能である。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】本願の発明の細胞観察チャンバーの作動原理を示す、ウエル、流路および通孔を含む装置ユニット部分の縦断面図である。

【図2】同下面図である。

【図3】同流路部分の拡大横断面図である。

【図4】同流路部分の下面図である。

【図5】同流路部分の縦断面図である。

【図6】本実施例の細胞観察チャンバーが適用される細胞走化性検出・走化性細胞分離装置の全体斜視図である。

【図7】本実施例の細胞観察チャンバーの全体斜視図である。

【図8】同平面図である。

【図9】同前側面図である。

【図10】同右側面図である。

【図11】同X1-X1線矢視断面図である。

【図12】同X1I-X1I線矢視断面図である。

【図13】同一部分解斜視図である。

【図14】さらに分解を進めた同一部分解斜視図である。

【図15】チャンバー内混合液の温度制御システムのプロック線図である。

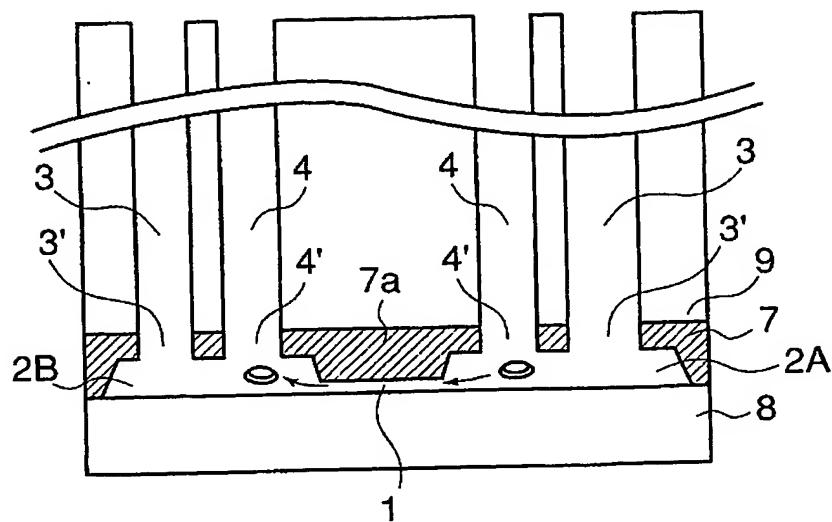
【図16】従来の細胞観察チャンバーの分解図である。

【符号の説明】

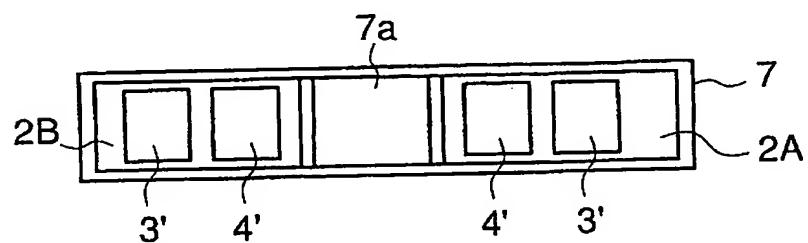
【0072】

1…細胞の流路、2（2A、2B）…ウェル、3、3'、3-1、3-2…通孔、4、
4'、4-1、4-2…通孔、5…溝、6…障壁、7…基板、8…ガラス基板、9…プロ
ック体、10…細胞走化性検出・走化性細胞分離装置、20…ケーシング、21…水準器
、22…明るさ調整つまみ、23…位置調整つまみ、24…焦点調整レバー、30…細胞
観察チャンバー、31…底支持体、31a…底部、31b…胴体部、31c…窓、32…
中間支持体、32a…底部、32b…フランジ部、32c…開口部、33…カバープロック
体、33a…底部、33b…フランジ部、33c…中央凹部、34…ガイドロック体
、34a…中央膨大部、34b…アーム部、34c…通孔、35…温度センサー、35a
…台座部分、35b…温度測定部、36…カム操作レバー、36a…脚部の端部、36b
…カム溝、37…カム操作レバー、37a…脚部の端部、37b…カム溝、38…支持軸
、39、40、41…ピン、42、43…Oリング、44…パッキン部材、45…液溜め
室、46、47…ピン、50…ノート型パソコン、60…チャンバー内混合液温度制御シ
ステム、61…コンピュータ、62、63…温度調節器、64…加熱部、65…温度セン
サー、66…温度調節スイッチ、67…切り替えスイッチ、68…リレー、69…ソリッ
サー、ドステートリレー（SSR）、70…顕微鏡、a…中心線、L…液レベル。

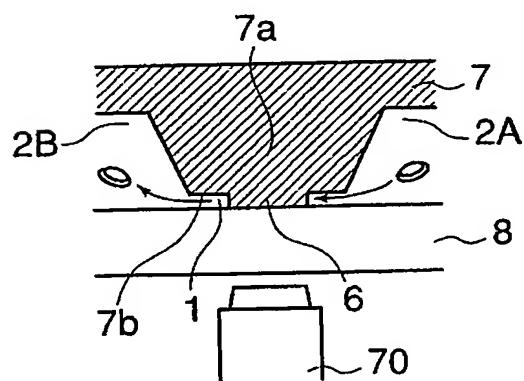
【書類名】 図面
【図1】



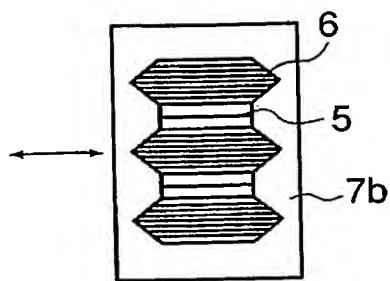
【図2】



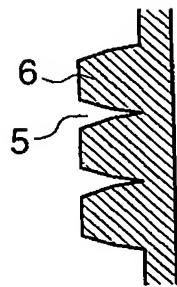
【図3】



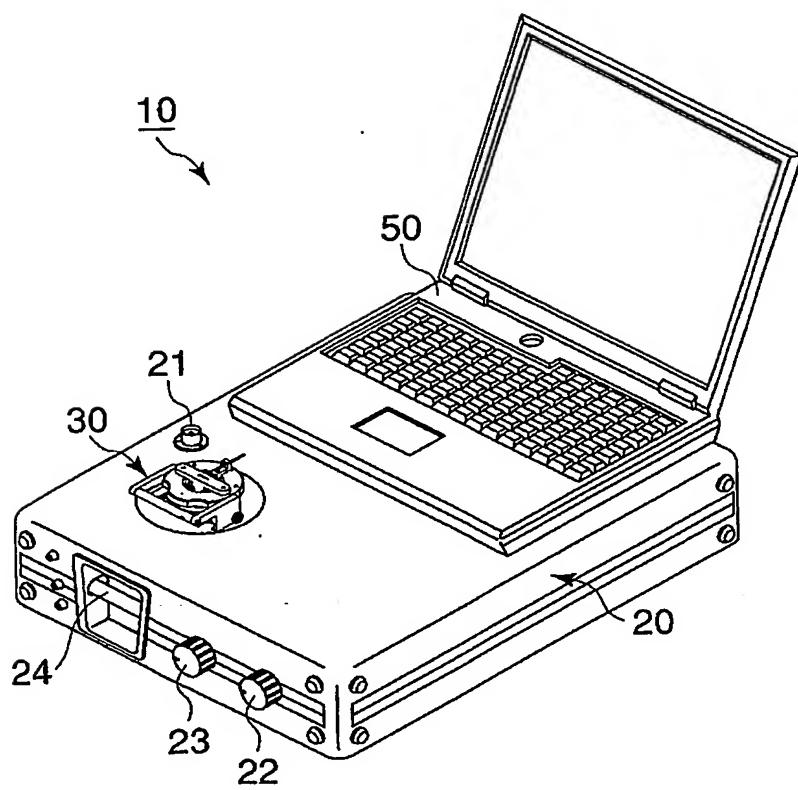
【図4】



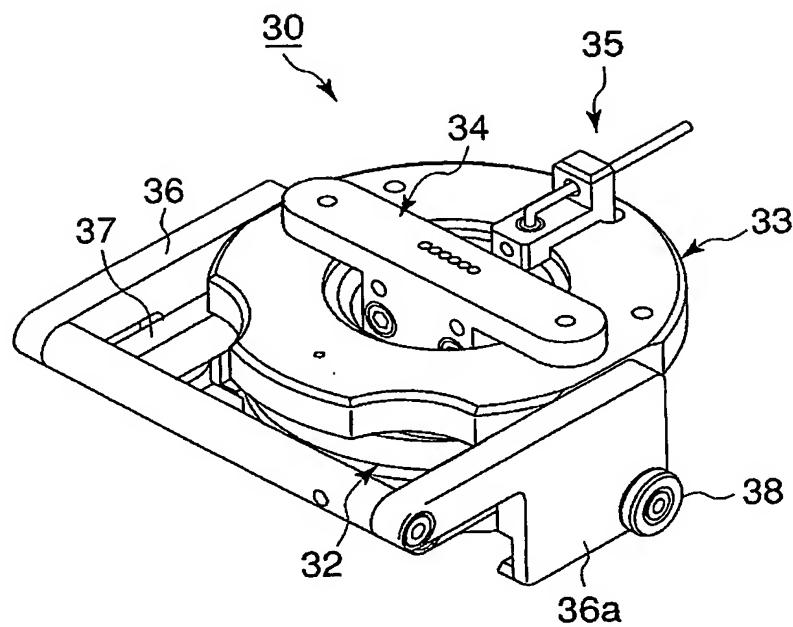
【図5】



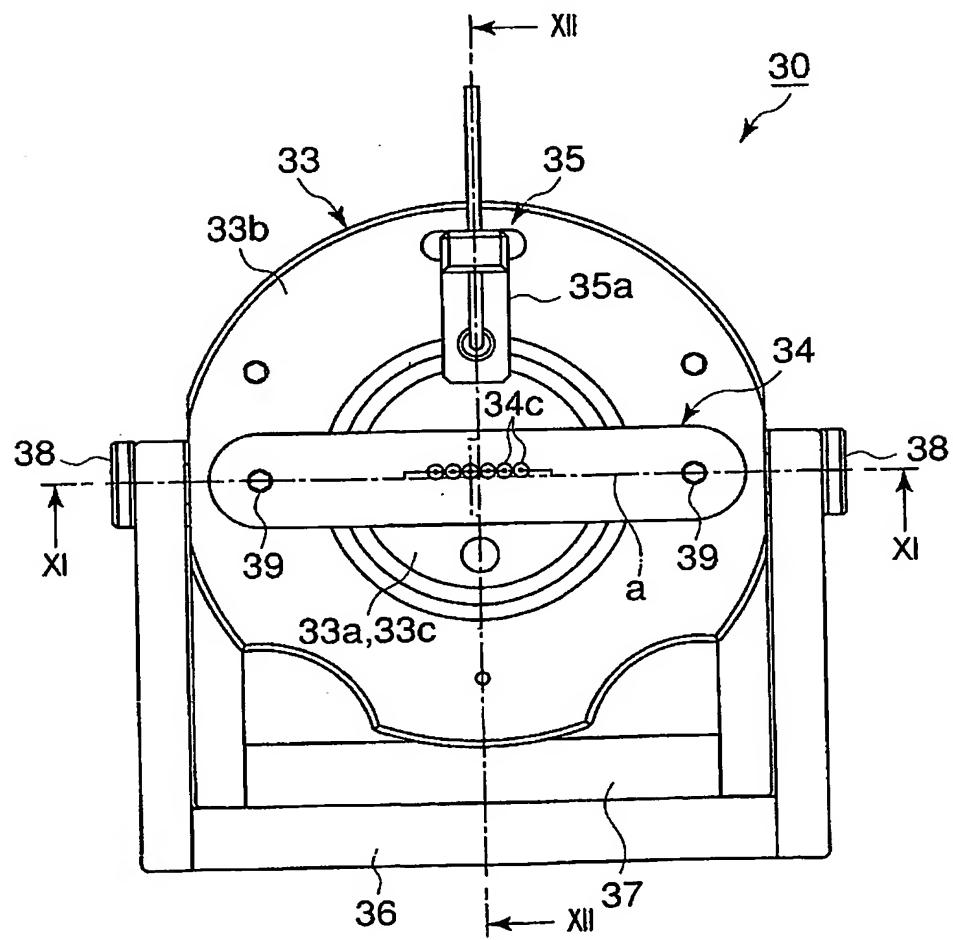
【図6】



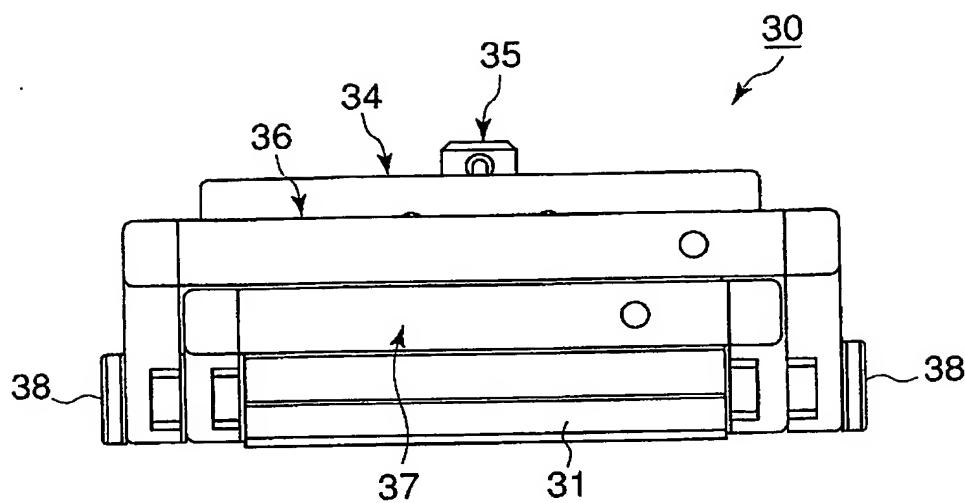
【図7】



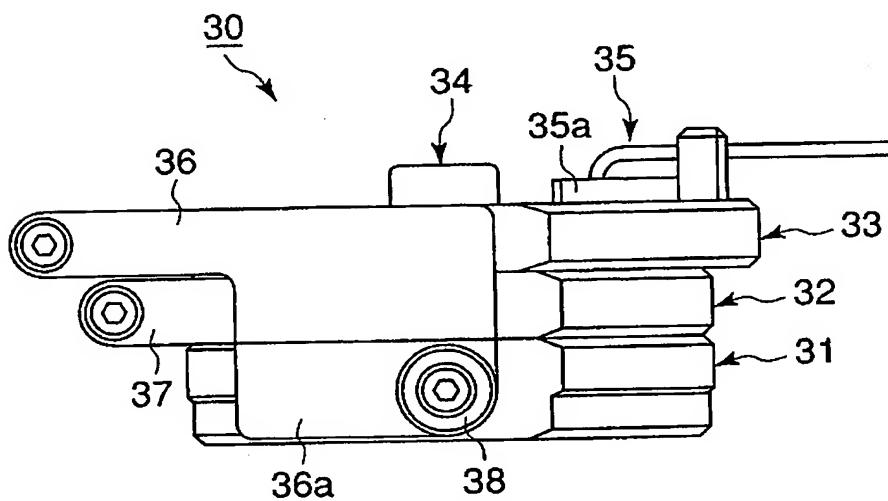
【図8】



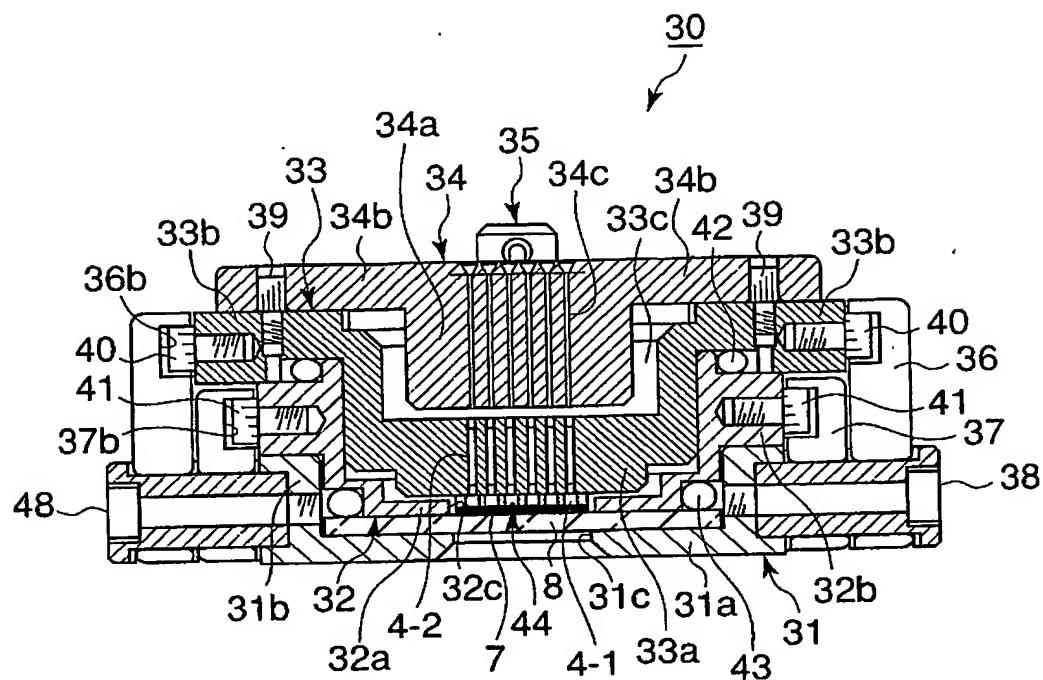
【図9】



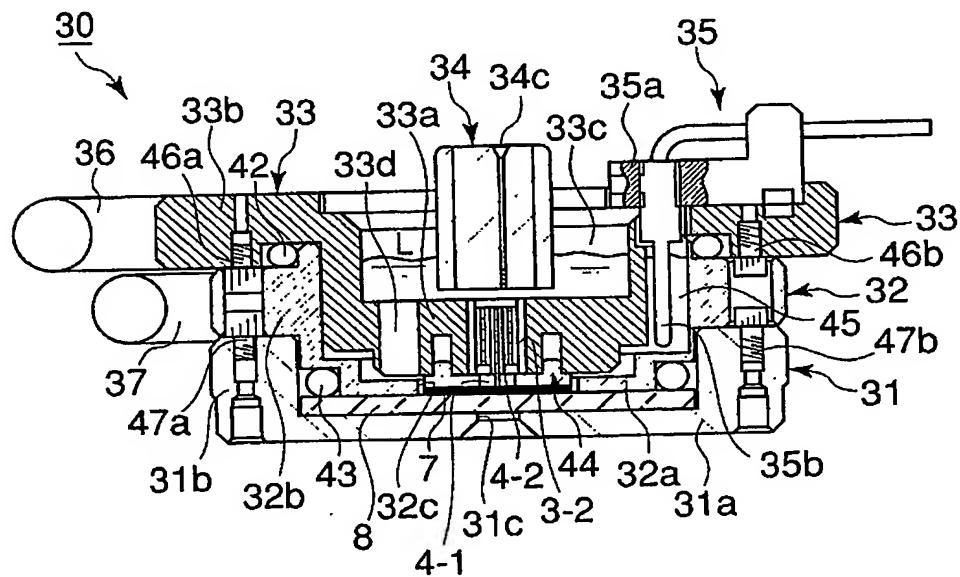
【図10】



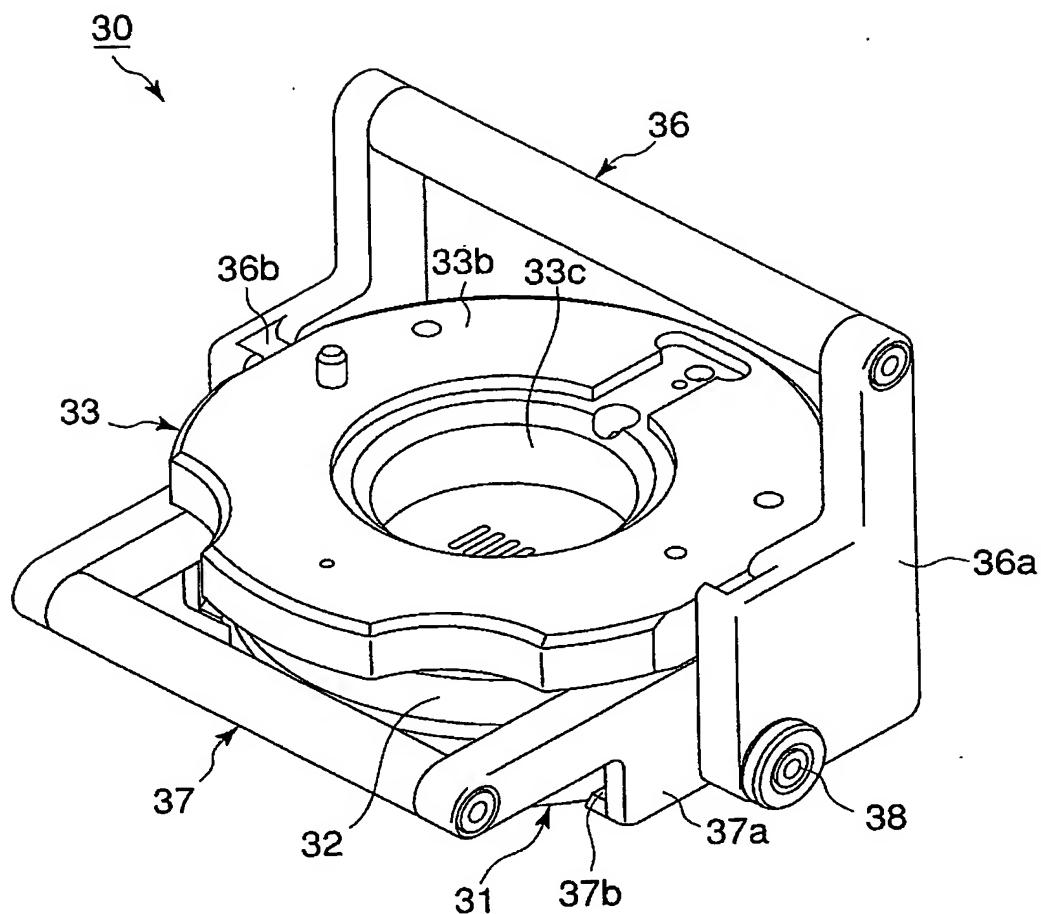
【図11】



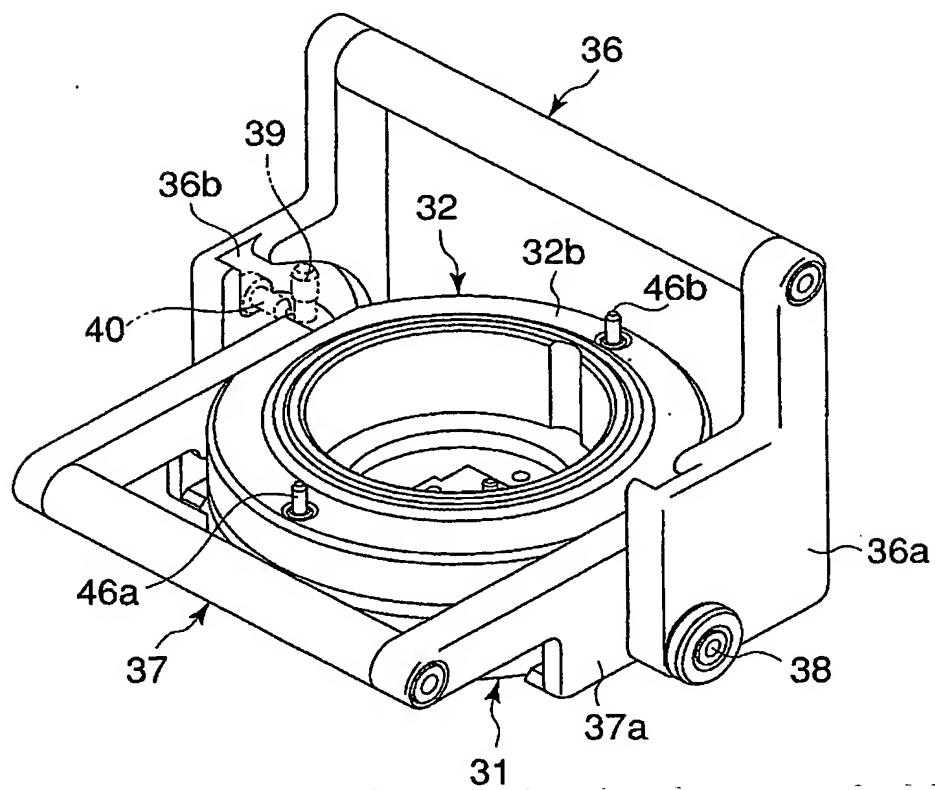
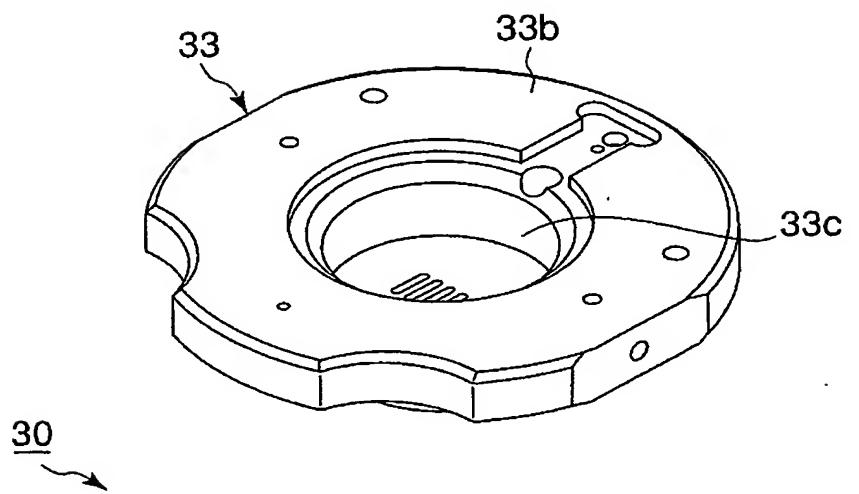
【図12】



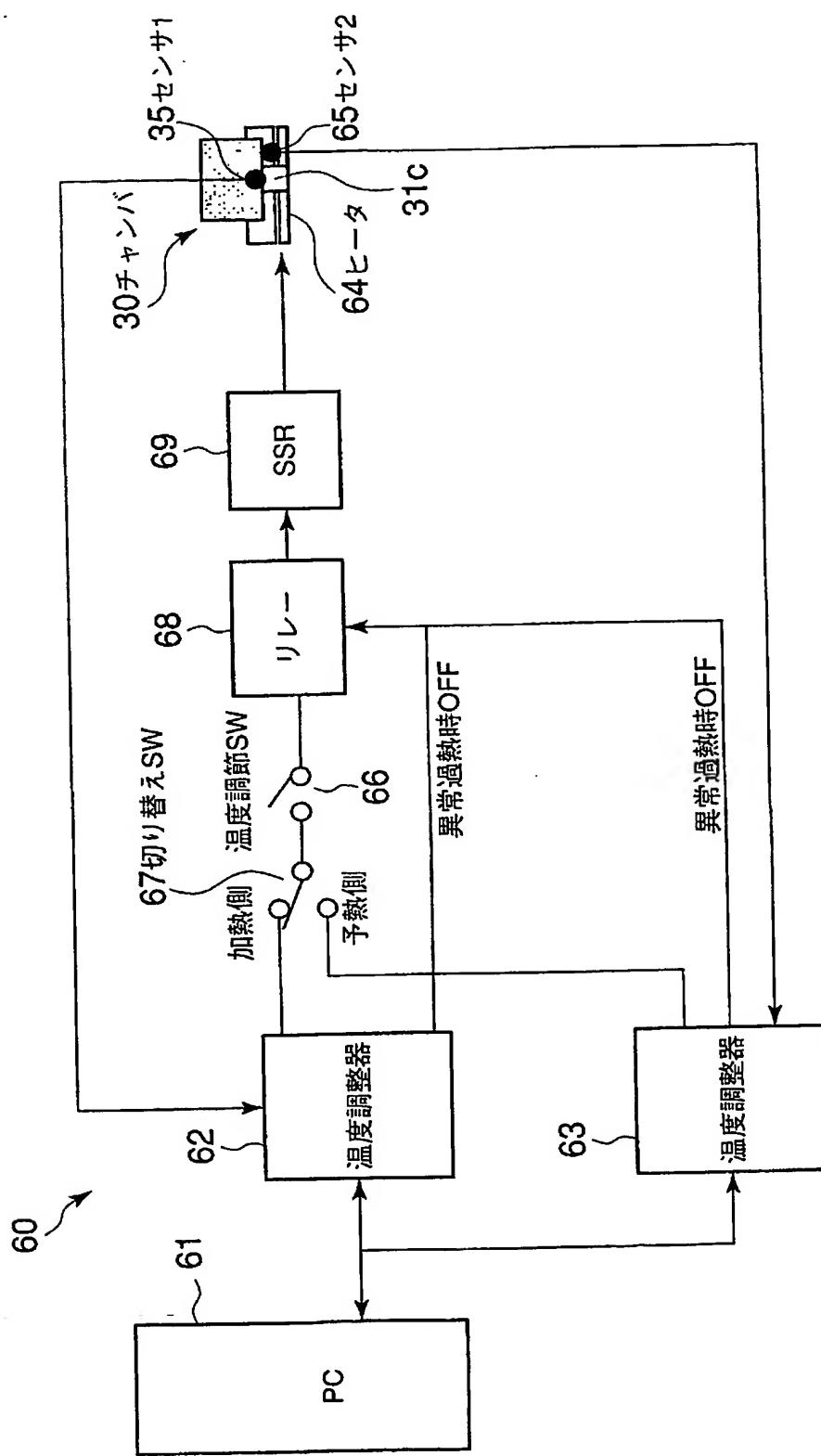
【図13】



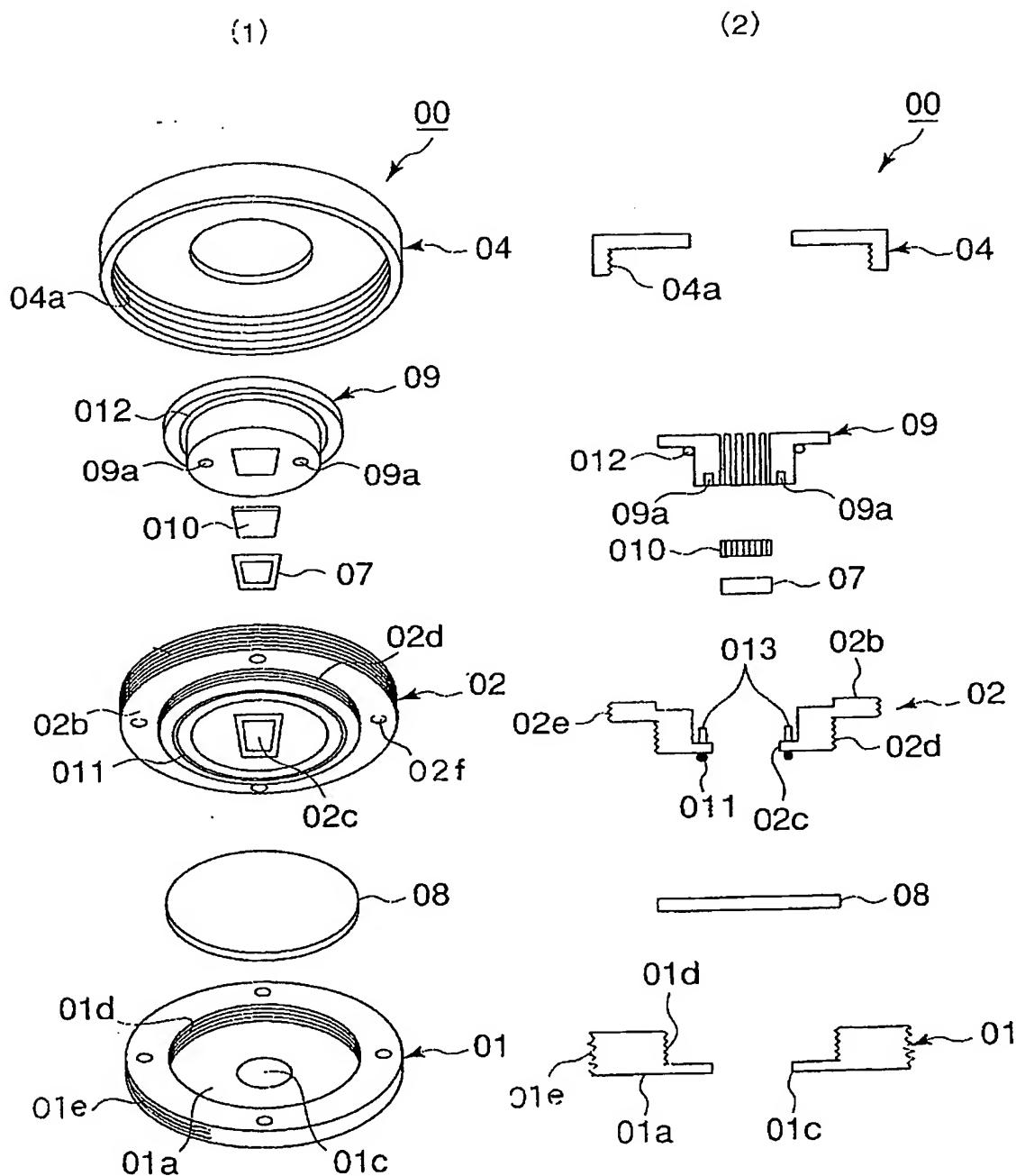
【図14】



【図15】



【図16】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 細胞走化性検出・走化性細胞分離装置に使用される細胞観察チャンバーにおいて、チャンバー内溶液の温度を所望の一定の温度に保持するのが容易で、溶液の温度管理の精度を格段に向上させることができる溶液温度調整装置を提供する。

【解決手段】 細胞観察チャンバー30に第1の温度調整器62と第2の温度調整器63とを具備せしめ、第1の温度調整器62は、チャンバー内の二対のウエルと流路とを満たしている溶液の温度を測定して、これを所定の温度に調整するようにし、第2の温度調整器63は、チャンバー30を外部から加熱して、これにより、二対のウエルと流路とを満たしている溶液を間接的に加熱する加熱部64の温度を測定して、これを所定の予熱温度に調整するようとする。これにより、溶液の温度を所定の温度に保持しつつ、一方のウエルから他方のウエルに流路を通って細胞が移動する状態、数を正確に観察、計測できる。

【選択図】 図15

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-330736
受付番号	50301565546
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月24日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 9月22日

【書類名】 出願人名義変更届
【提出日】 平成16年 5月21日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-330736
【承継人】
 【住所又は居所】 東京都目黒区駒場1-33-8
 【氏名又は名称】 株式会社エフェクター細胞研究所
 【代表者】 金ヶ崎 士朗
【承継人代理人】
 【識別番号】 100108545
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 井上 元廣
【提出物件の目録】
 【物件名】 譲渡証 1
 【物件名】 委任状 1

【物件名】

譲渡証

1

【添付書類】



譲渡度言正

平成16年5月21日

東京都東京都目黒区駒場1-33-8

株式会社エフェクター細胞研究所 殿

私は、下記の出願の発明について、特許を受ける権利の一部を貴殿に譲渡したことにして相違ありません。

記

1. 特願2003-330735

出願日：平成15年9月22日

発明の名称：細胞観察チャンバー

2. 特願2003-330736

出願日：平成15年9月22日

発明の名称：細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置

3. 特願2003-400927

出願日：平成15年12月1日

発明の名称：細胞観察装置

東京都品川区戸越3丁目9番20号

平田機工株式会社

代表者 平田 耕也



【物件名】

委任状

【添付書類】



委任状

平成16年 5月21日

私は、

識別番号 100108545弁理士 井上 元廣氏をもって代理人として、下記事項
を委任します。

1. 下記の出願に関する一切の手続

①特願2003-330735

出願日：平成15年9月22日

発明の名称：細胞観察チャンバー

②特願2003-330736

出願日：平成15年9月22日

発明の名称：細胞観察チャンバー内の溶液温度調整装置

③特願2003-400927

出願日：平成15年12月1日

発明の名称：細胞観察装置

2. 上記項の手続に係る行政不服審査法に基づく諸手続

3. 上記各項の手続に係る復代理人の選任および解任

4. 上記出願に係る出願人の名義変更に関する手続

住所（居所） 東京都東京都目黒区駒場1-33-8

氏名（名称） 株式会社エフェクター細胞研究所

代表者 金ヶ崎 士朗



認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-330736
受付番号	20400950066
書類名	出願人名義変更届
担当官	神田 美恵 7397
作成日	平成16年10月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状（代理権を証明する書面） 1
【提出物件名】	譲渡証 1

特願 2003-330736

出願人履歴情報

識別番号 [391032358]

1. 変更年月日 1991年 4月 1日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都品川区戸越3丁目9番20号
氏 名 平田機工株式会社

特願 2003-330736

出願人履歴情報

識別番号 [500201406]

1. 変更年月日 2000年 4月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都目黒区駒場4-6-2 メゾン駒場401号
氏 名 株式会社 エフェクター細胞研究所

2. 変更年月日 2004年 2月13日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都目黒区駒場一丁目33番8号
氏 名 株式会社 エフェクター細胞研究所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.